

# 基于 GEO 数据筛选卵巢癌细胞对紫杉醇耐药基因及相关分子机制与治疗药物实验探讨

朱家凤, 苏琦 (西北妇女儿童医院药剂科, 西安 710061)

**摘要:** 目的 基于 GEO 数据筛选卵巢癌患者对紫杉醇耐药的基因分子机制和治疗药物并进行实验验证。方法 利用 GEO 数据库下载卵巢癌紫杉醇耐药基因芯片 GSE28784 和 GSE15372, 通过 R 和 Bioconductor 筛选共同差异表达基因并进行 GO 和 KEGG 分析。分析卵巢癌紫杉醇耐药的基因分子机制, 采用 ConnectivityMap 筛选紫杉醇耐药卵巢癌患者的治疗药物并进行验证。结果 GSE15372 和 GSE28784 数据集筛选共同差异表达基因, 其中上调 143 个, 下调 83 个。GO 分析显示, 共同差异表达基因参与 DNA 复制和代谢过程、胆固醇代谢、染色体细胞组分、辅酶结合及腺嘌呤核苷酸结合等分子功能。KEGG 结果显示, 共同差异表达基因参与细胞周期、蛋白酶体及萜类化合物骨架生物合成等肿瘤信号通路。与紫杉醇耐药卵巢癌相关的关键基因有 CDK2, MCM4, hMSH2, JUN 及 AREG。根据 ConnectivityMap 模块分析结果, 确定潜在候选药物为血根碱。1.0, 3.0 及 5.0  $\mu\text{mol/L}$  血根碱组、紫杉醇组及空白对照组的卵巢癌细胞增殖率和侵袭数目比较, 差异具有统计学意义 ( $F=189.265, 95.127$ , 均  $P<0.001$ )。不同浓度血根碱组的卵巢癌细胞增殖率和侵袭数目显著低于紫杉醇组和空白对照组, 差异均有统计学意义 ( $t=2.341\sim 8.720$ , 均  $P<0.05$ )。紫杉醇组与空白对照组的卵巢癌细胞增殖率和侵袭数目比较差异均无统计学意义 ( $t=0.543, 0.389$ , 均  $P>0.05$ )。不同浓度血根碱组间卵巢癌细胞增殖率和侵袭数目比较, 差异具有统计学意义 ( $t=2.380\sim 5.677$ , 均  $P<0.05$ )。结论 卵巢癌紫杉醇耐药与 CDK2, MCM4, hMSH2, JUN 及 AREG 关键基因有关, 血根碱能有效抑制卵巢癌细胞的增殖、侵袭, 有望成为紫杉醇耐药卵巢癌患者的治疗新药。

**关键词:** 基因芯片; 紫杉醇耐药; 基因分子机制; 卵巢癌; 血根碱

中图分类号: R737.31; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 01-092-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.019

## Screening of Paclitaxel Resistant Genes and Related Molecular Mechanisms of Ovarian Cancer Cells Based on GEO Data and Experimental Study of Therapeutic Drugs

ZHU Jia-feng, SU Qi (Department of Pharmacy, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710061, China)

**Abstract: Objective** The gene molecular mechanism and therapeutic drugs of paclitaxel resistance in ovarian cancer patients were screened and verified based on GEO data. **Methods** The paclitaxel resistant gene chips GSE28784 and GSE15372 of ovarian cancer were downloaded from GEO database. The common differentially expressed genes were screened by R and Bioconductor, and analyzed by GO and KEGG. The gene and molecular mechanism of paclitaxel resistance in ovarian cancer were analyzed and the therapeutic drugs for paclitaxel resistant ovarian cancer patients were screened and verified by Connectivity Map. **Results** GSE15372 and GSE28784 data sets screened common differentially expressed genes, of which 143 were up-regulated and 83 were down regulated. GO analysis showed that CO differentially expressed genes were involved in DNA replication and metabolic processes, cholesterol metabolism, chromosome cell components, coenzyme binding and adenine nucleotide binding. KEGG results showed that CO differentially expressed genes were involved in tumor signal pathways such as cell cycle, proteasome and terpene skeleton biosynthesis. The key genes associated with paclitaxel resistant ovarian cancer were CDK2, MCM4, hMSH2, JUN and AREG. According to the analysis results of connectivity Map module, it was determined that the potential candidate drug was sanguinarine. The proliferation rate and invasion number of ovarian cancer cells in 1.0, 3.0 and 5.0  $\mu\text{mol/L}$  sanguinarine group, the paclitaxel group and the blank control group were significantly different ( $F=189.265, 95.127, P<0.001$ ). The proliferation rate and invasion number of ovarian cancer cells in different concentrations of sanguinarine group were significantly lower than those in paclitaxel group and blank control group, the differences were statistically significant ( $t=2.341\sim 8.720$ , all  $P<0.05$ ). There were no significant difference in the proliferation rate and invasion number of ovarian

作者简介: 朱家凤 (1989-), 女, 本科, 主管药师, 研究方向: 临床药学, E-mail: 562600345@qq.com。

通讯作者: 苏琦 (1986-), 男, 本科, 主管药师, 研究方向: 临床药学, E-mail: 450216864@qq.com。

cancer cells between paclitaxel group and blank control group ( $t=0.543, 0.389$ , all  $P>0.05$ ). There were significant difference in the proliferation rate and invasion number of ovarian cancer cells between different concentrations of sanguinarine groups ( $t=2.380\sim5.677$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion** Paclitaxel resistance in ovarian cancer was related to key genes of CDK2, MCM4, hMSH2, JUN and AREG. Sanguinarine could effectively inhibit the proliferation and invasion of ovarian cancer cells, and is expected to become a new drug for the treatment of paclitaxel resistant ovarian cancer patients.

**Keywords:** gene chip; paclitaxel resistance; gene molecular mechanism; ovarian cancer; sanguinarine

卵巢癌是女性常见恶性肿瘤, 流行病学调查显示其发病率居女性恶性肿瘤第3位, 死亡率居首位<sup>[1]</sup>。目前, 化疗是卵巢癌重要的治疗方式, 在卵巢癌初治患者、复发性患者及新辅助化疗患者中均获得可靠效果<sup>[2]</sup>。而其中紫杉醇联合铂类化疗长期以来被认为是卵巢癌的标准化疗方案, 广泛用于临床<sup>[3]</sup>。但随着紫杉醇临床应用的推广, 其耐药问题逐渐引起临床重视, 紫杉醇耐药已成为影响化疗效果的主要因素<sup>[4]</sup>。目前认为卵巢癌对紫杉醇耐药与基因分子有关, 且其机制呈多层次、多途径、多基因特点<sup>[5]</sup>。既往已有关于 ACO1, BDNF 基因在卵巢癌耐药中作用的报道, 但仍不能完全阐明其机制<sup>[6]</sup>。本研究采用生物信息分析方法, 利用基因芯片技术分析卵巢癌紫杉醇耐药的相关基因, 以此筛选对紫杉醇耐药卵巢癌患者的治疗新药, 并通过体外细胞株培养干预进行验证, 以期对紫杉醇耐药卵巢癌患者的治疗提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 细胞株来源** 50株人卵巢上皮癌细胞株 OC3 由军事医学科学院分子生物学实验室惠赠, 参照李红霞等<sup>[7]</sup>方法构建紫杉醇耐药的卵巢癌 OC3/TAX300 细胞株, 并存于液氮罐中保存备用。

**1.2 仪器与试剂** 血根碱 (上海源叶生物科技有限公司, B21412-20mg), 紫杉醇注射液 (扬子江药业集团有限公司, 国药准字 H20058719), MTT 溶液 (武汉普诺赛生命科技有限公司, 货号: PB180519), DG5031 型酶联免疫检测仪 (南京华东电子集团医疗装备有限责任公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 差异表达基因的筛选:** 在基因表达数据库 (gene expression omnibus, GEO) 中筛选并下载对紫杉醇耐药的卵巢癌患者的耐药基因表达谱芯片 GSE15372 和 GSE28784 (网址: [www.ncbi.nlm.nih.gov/geo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo))。将 GSE15372 和 GSE28784 芯片数据录入 R 语言, 采用 RMA 标准化法对数据进行预处理, 然后以 Bioconductor 软件中 limma 包对差异表达基因进行筛选, 设置  $|\log FC| \geq 1.0$ , 校正后  $P<0.05$  为差异表达倍数筛选标准, 采用 edge R 包绘制差异基因表达热图, 记录数据集中上调和下调基因。

**1.3.2 共同差异表达基因的富集分析:** 采用 DAVID 工具对共同差异表达基因进行基因本体论 (gene

ontology, GO) 功能注释、京都基因和基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 生物学通路分析。

**1.3.3 紫杉醇耐药关键基因的筛选:** 采用 STRING 工具对共同差异表达基因进行分析, 构建蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络并导出, 采用 Cytoscape 进行可视化处理, 挖掘对紫杉醇耐药的卵巢癌相关基因编码的关键基因。

**1.3.4 紫杉醇耐药卵巢癌患者药物的筛选:** 将共同差异表达基因载入 Enrichr 在线平台, 根据 Connectivity Map 筛选对紫杉醇耐药的卵巢癌患者的治疗药物, 设置筛选标准为: 综合得分  $>10$  分,  $P<0.01$ 。

**1.3.5 紫杉醇耐药的卵巢癌 OC3/TAX300 细胞株复苏:** 将 OC3/TAX300 细胞株置于  $37^{\circ}\text{C}$  水浴锅中解冻。取细胞悬液, 常规离心后弃上清液, 加入 6ml 培养液, 在  $37^{\circ}\text{C}$ , 5ml/dl  $\text{CO}_2$  恒温箱内培养, 使卵巢癌细胞株复苏并生长, 在细胞进入对数生长期后进行传代。取对数生长期细胞用于后续实验。

**1.3.6 卵巢癌细胞的增殖实验:** 取对数生长期细胞, 调整浓度为  $5 \times 10^4/\text{ml}$ , 每孔接种  $100 \mu\text{l}$ , 接种于 96 孔培养板, 在细胞贴壁后加入血根碱 1.0, 3.0 及  $5.0 \mu\text{mol/L}$ , 紫杉醇  $50 \mu\text{g/L}$  和空白对照, 培养 72 h 后加 MTT  $5 \text{ mg/ml}$ , 继续培养 4h, 每孔加 DMSO  $150 \mu\text{l}$ , 低速震荡混匀后隔夜, 采用酶联免疫检测仪检测吸光度  $A$  值, 计算癌细胞增殖率。
$$\text{增殖率} = (A_{\text{实验组}} - A_{\text{对照组}}) / A_{\text{对照组}} \times 100\%$$

**1.3.7 卵巢癌细胞的侵袭实验:** 取对数生长期细胞, 分别给予含有血根碱 1.0, 3.0 及  $5.0 \mu\text{mol/L}$  及紫杉醇  $50 \mu\text{g/L}$  的无血清 DMEM 处理, 另设空白对照组, 培养 72 h。在 Transwell 小室的上室内加 10% 基质胶, 并将其接种至上述细胞, 在 Transwell 下室内加入含 10 ml/dl 胎牛血清的 DMEM, 处理 24 h 后擦去上室内基质胶和细胞, 以  $0.4 \text{ g/dl}$  台盼蓝染色, 随机取 5 个视野, 在显微镜下记录侵袭细胞数。

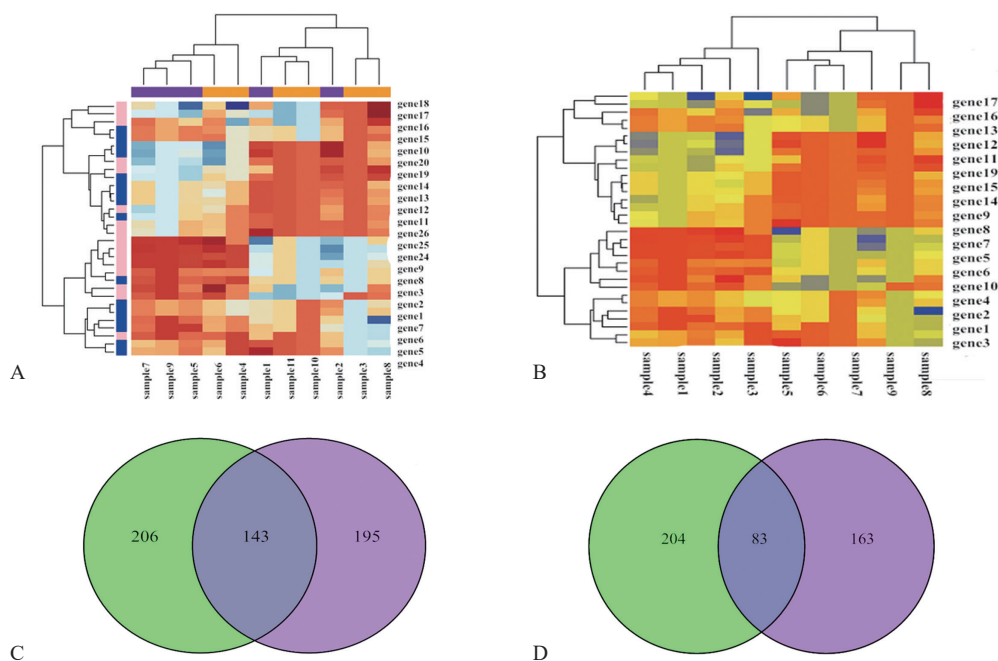
**1.4 统计学分析** 选用 SPSS 20.0 软件包对数据进行处理, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用重复测量方差分析, 两两比较采用 LSD- $t$  检验,  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 卵巢癌共同差异表达基因的筛选** 见图 1。

经标准化预处理后 GSE15372 和 GSE28784 芯片数据集各样本基因表达均衡,具有可比性。其中 GSE15372 数据集筛选出上调基因 349 个,下调基因 287 个。GSE28784 数据集中筛选出上调基因 338

个,下调基因 246 个。分别对两数据集耐药细胞株中上调和下调的差异表达基因取交集,得到共同差异表达基因,其中上调 143 个,下调 83 个。

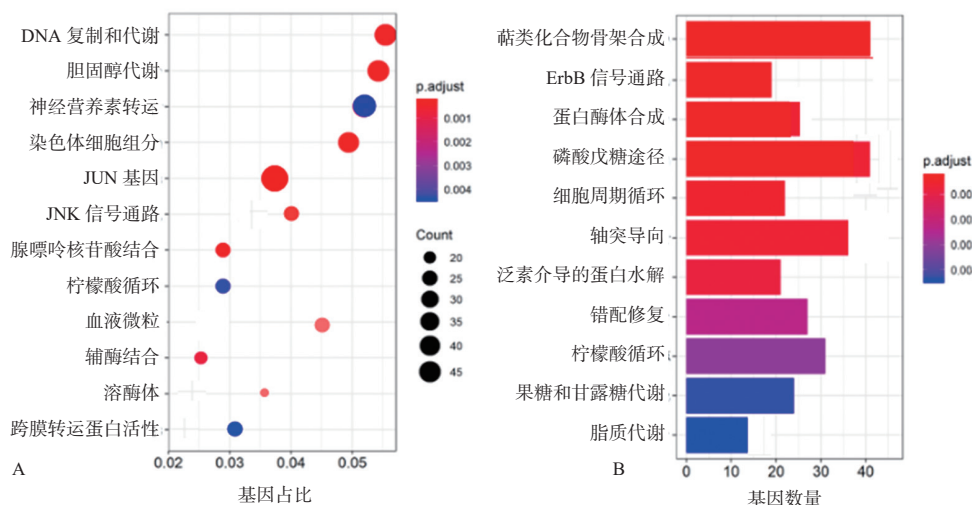


A: GSE15372 差异基因热图, B: GSE28784 差异基因热图, C: 表达上调差异基因韦恩图, D: 表达下调差异基因韦恩图

图1 卵巢癌共同差异表达基因的筛选

2.2 GO 和 KEGG 分析 见图 2。对共同差异表达基因进行 GO 和 KEGG 分析。GO 分析显示,共同差异表达基因参与 DNA 复制和代谢过程、胆固醇代谢、染色体细胞组分、辅酶结合及腺嘌呤核苷酸

结合等分子功能。KEGG 分析显示共同差异表达基因参与细胞周期、蛋白酶体及萜类化合物骨架生物合成等肿瘤信号通路。



A: GO 功能注释, B: KEGG 通路富集分析

图2 共同差异表达基因 GO 和 KEGG 分析

2.3 紫杉醇耐药关键基因的筛选 见表 1。Cytoscape 软件分析共同差异表达基因编码蛋白间相互作用,构建 PPI,得出与紫杉醇耐药相关的关键基因。

2.4 紫杉醇耐药卵巢癌患者治疗药物的筛选 见表 2。根据 Connectivity Map 模块分析结果,筛选紫杉醇耐药卵巢癌患者的治疗药物。根据药物对应关键基因的数目进行排序,确定潜在候选药物为血根碱。



表1 紫杉醇耐药的关键基因

序号	基因名	平均最短通路长度	表达情况
1	CDK2	4.347	上调
2	MCM4	3.119	上调
3	hMSH2	2.847	上调
4	JUN	2.156	下调
5	AREG	1.969	下调

表2 紫杉醇耐药卵巢癌患者治疗药物的筛选

类别	涉及基因名	综合得分
血根碱	CDK2, MCM4, hMSH2, JUN, EGFR, JAK2, Txr1	23.81
伏立诺他	TLR4, MT2A, JAK2, AREG	18.56
依托泊苷	EGFR, FGF2, CDK2	14.43

2.5 不同分组患者卵巢癌细胞增殖率和细胞侵袭情况的比较 见表3。1.0、3.0及5.0  $\mu\text{mol/L}$  血根碱组、紫杉醇组及空白对照组的卵巢癌细胞增殖率和侵袭数目比较, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。不同浓度血根碱组的卵巢癌细胞增殖率和侵袭数目显著低于紫杉醇组和空白对照组 ( $t=2.341\sim 8.720$ , 均

表3 不同分组患者卵巢癌细胞增殖率和细胞侵袭情况的比较

项 目	血根碱			紫杉醇组	空白对照组	F 值	P 值
	1.0 $\mu\text{mol/L}$ 组	3.0 $\mu\text{mol/L}$ 组	5.0 $\mu\text{mol/L}$ 组				
卵巢癌细胞增殖率 (%)	4.56 $\pm$ 0.82 <sup>ab</sup>	3.37 $\pm$ 0.76 <sup>abc</sup>	2.01 $\pm$ 0.58 <sup>abcd</sup>	6.22 $\pm$ 1.28	6.69 $\pm$ 1.45	189.265	<0.001
卵巢癌细胞侵袭数目	90.01 $\pm$ 18.80 <sup>ab</sup>	63.49 $\pm$ 16.09 <sup>abc</sup>	40.37 $\pm$ 12.26 <sup>abcd</sup>	119.08 $\pm$ 20.43	123.76 $\pm$ 17.52	95.127	<0.001

注: 与紫杉醇组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与空白对照组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; 与血根碱 1.0  $\mu\text{mol/L}$  组比较, <sup>c</sup> $P<0.05$ ; 与血根碱 3.0  $\mu\text{mol/L}$  组比较, <sup>d</sup> $P<0.05$ 。

本研究利用 NCBI 平台提供的 GEO 数据库, 首先筛选对紫杉醇耐药的卵巢癌患者相关基因数据集芯片, 再通过 R 和 Bioconductor 软件筛选差异基因, 进而根据富集分析和 PPI 的构建, 筛选耐药关键基因, 获得可能对紫杉醇耐药卵巢癌患者治疗有效的潜在药物, 并通过体外肿瘤细胞培养和干预验证对结果进行验证, 以此为临床干预提供依据。研究结果发现血根碱对应的紫杉醇耐药关键基因的数目最多, 提示血根碱可能对紫杉醇耐药卵巢癌患者有效。体外研究结果也显示不同浓度血根碱对卵巢癌 OC3/TAX300 细胞株的增殖侵袭均具有抑制作用, 且这种作用具有剂量依赖性, 这进一步验证血根碱有望成为对紫杉醇耐药卵巢癌的潜在治疗药物, 这一结果对于指导临床具有重要的实用价值。

细胞周期失控不仅是肿瘤发生发展的重要诱因, 还参与肿瘤耐药机制<sup>[11]</sup>。CDK2 属细胞周期蛋白依赖性激酶, 基础研究显示 CDK2 可与 Cyclin A 结合, 形成具有激酶活性的复合物, 发挥生物学功

$P<0.05$ )。紫杉醇组和空白对照组的卵巢癌细胞增殖率和侵袭数目比较差异无统计学意义 ( $t=0.543$ ,  $0.389$ , 均  $P>0.05$ )。1.0、3.0 及 5.0  $\mu\text{mol/L}$  血根碱组组间卵巢癌细胞增殖率和侵袭数目比较, 差异具有统计学意义 ( $t=2.380\sim 5.677$ , 均  $P<0.05$ )。

### 3 讨论

卵巢癌恶性程度高, 预后差。长期以来紫杉醇作为卵巢癌的一线化疗药物被用于临床, 但近年来调查显示其耐药现象逐渐普遍<sup>[8]</sup>。紫杉醇耐药是多基因参与, 涉及信号通路传导、细胞凋亡及药代动力学等多层次的生物学事件。目前研究认为基因异质性与卵巢癌耐药密切相关, 基因异质性是引起细胞变性和肿瘤异质性的主要原因, 其中基因变异、缺失、甲基化参与这一过程<sup>[9]</sup>, 影响肿瘤细胞增殖和侵袭, 进而产生耐药。因而采用生物信息方法, 利用基因芯片数据分析筛选差异基因, 并进行基因富集分析, 构建 PPI 模型, 以此挖掘潜在治疗药物, 成为探索对紫杉醇耐药的卵巢癌患者治疗药物的新的途径。吴波等<sup>[10]</sup>也认为基因芯片数据分析能快速识别靶标, 为探讨耐药的基因分子机制和开发新药提供参考。

能<sup>[12]</sup>。本研究也发现 CDK2 是卵巢癌患者紫杉醇耐药的关键基因, 这可能是因 CDK2 激酶活性的增强, 引起肿瘤 DNA 复制异常和肿瘤细胞周期紊乱, 发生细胞逃逸, 产生耐药<sup>[13]</sup>。hMSH2 基因是错配修复家族重要成员, 研究证实肿瘤非耐药患者 DNA 双螺旋结构中 A-T 与 C-G 氢键处于互补配对的稳定状态<sup>[14]</sup>, 对紫杉醇耐药的卵巢癌患者 hMSH2 基因异常高表达, 这可能是因紫杉醇的应用可能损伤卵巢癌肿瘤细胞 DNA, 激活 hMSH2 基因, 进而启动其修复机制, 引起碱基错配和 DNA 插入缺失, 从而对抗紫杉醇药效<sup>[15]</sup>, 产生耐药现象。另外, 研究还显示 MCM4 也是紫杉醇耐药的重要基因, MCM4 是 MCM 单体, 参与调节肿瘤 DNA 复制。MCM4 功能失调可引起 DNA 复制异常和染色体缺陷, 进而影响肿瘤细胞增殖、转录<sup>[16]</sup>, 成为紫杉醇耐药的原因。

由于本研究涉及的基因数较多, 未能对上述基因在紫杉醇耐药中的作用进行一一验证, 后期拟采

用基因敲除法深入分析各基因在卵巢癌紫杉醇耐药中的作用及其机制。本研究根据关键基因筛选结果,利用 Enrichr 平台的 CMap 在线工具,并通过数据库的检索和体外实验,最终确定血根碱可作为潜在治疗药物,这为紫杉醇耐药卵巢癌患者临床治疗新药的开发提供了依据。血根碱属苯并菲啶类生物碱,近年来研究已证实血根碱具有抗肿瘤效应<sup>[17]</sup>,其中 ErbB 信号通路与血根碱对紫杉醇耐药卵巢癌的治疗作用有关, JUN 和 AREG 是 ErbB 通路主要作用基因, ErbB 通过磷酸化,并与 EGFR 家族成员结合,活化酪氨酸激酶,进而调节下游信号通路<sup>[18]</sup>,促进卵巢癌细胞的分化凋亡,进而对抗肿瘤细胞耐药。

综上所述,卵巢癌紫杉醇耐药与 CDK2, hMSH2, MCM4, JUN 及 EGFR 等关键基因有关,血根碱有望成为对紫杉醇耐药的卵巢癌患者的新的潜在治疗药物。

#### 参考文献:

- [1] DOHERTY J A, PERES L C, WANG Chen, et al. Challenges and opportunities in studying the epidemiology of ovarian cancer subtypes [J]. *Current Epidemiology Reports*, 2017, 4(3): 211-220.
- [2] 杨俊波, 黄晓洁, 黄春蓉, 等. 2003~2013 年某三甲综合医院肿瘤住院患者病死率及死因分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(10): 1642-1645.  
YANG Junbo, HUANG Xiaojie, HUANG Chunrong, et al. The analysis of case fatality rate and death causes of cancer inpatients in a top three general hospitals from 2003 to 2013 [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2016, 24(10): 1642-1645.
- [3] WOOPEN H, RICHTER R, CHEKEROV R, et al. Prognostic role of chemotherapy-induced nausea and vomiting in recurrent ovarian cancer patients: results of an individual participant data meta-analysis in 1213 [J]. *Supportive Care in Cancer*, 2020, 28(1): 73-78.
- [4] 崔晓娟, 陆晓兰, 冯炜炜. 载紫杉醇的聚乙二醇聚丙交酯-乙交酯聚赖氨酸纳米粒制备及其对耐药卵巢癌细胞的作用 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(9): 552-557.  
CUI Xiaojuan, LU Xiaolan, FENG Weiwei. Preparation of paclitaxel-loaded mPEG-PLGA-PLL nanoparticles and their effects on drug-resistant ovarian cancer cells [J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2020, 39(9): 552-557.
- [5] 殷珂欣, 傅志勤, 陈雅卿. 卵巢癌紫杉醇耐药机制研究进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(23): 1673-1678.  
YIN Kexin, FU Zhiqin, CHEN Yaqing. Mechanism of paclitaxel resistance in ovarian cancer [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2018, 25(23): 1673-1678.
- [6] 田楠楠, 周磊, 杨丹妮, 等. 沉默 RRM1 可逆转乳腺癌细胞 MCF-7/R 对紫杉醇的耐药性 [J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(3): 304-312.  
TIAN Nannan, ZHOU Lei, YANG Danni, et al. Silencing RRM1 gene reverses paclitaxel resistance in human breast cancer cell line MCF-7/R by inducing cell apoptosis [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2019, 39(3): 304-312.
- [7] 李红霞, 关新元. 卵巢癌紫杉醇耐药细胞株 OC3/TAX300 建立及基因表达谱分析 [J]. *肿瘤*, 2006, 26(8): 743-747.  
LI Hongxia, GUAN Xinyuan. Establishment of taxol-resistant ovarian carcinoma cell line OC3/TAX300 and gene expression analysis [J]. *Tumor*, 2006, 26(8): 743-747.
- [8] 李冉红, 岳驰, 魏宝宝, 等. siRNA 沉默 X 连锁凋亡抑制蛋白基因逆转人耐紫杉醇卵巢癌细胞耐药性的体内研究 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(3): 320-324.  
LI Ranhong, YUE Chi, WEI Baobao, et al. In vivo study of siRNA silencing XIAP gene to reverse taxol-resistance in human ovarian cancer cells [J]. *Journal of Sichuan University (Medical Science Edition)*, 2020, 51(3): 320-324.
- [9] 侯娟, 蒋树立, 滕长财. 基于 TCGA 数据库卵巢癌患者的 miR-301b 表达量与生存状况生物信息学分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(4): 37-40.  
HOU Juan, JIANG Shuli, TENG Changcai. Bioinformatics analysis of miR-301b expression and survival status of patients with ovarian cancer based on TCGA database [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(4): 37-40.
- [10] 吴波, 吴媛媛. 基于 GEO 数据库筛选卵巢癌细胞 A2780 的耐顺铂关键基因及其信号通路 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(13): 2187-2192.  
WU Bo, WU Yuanyuan. Screening of key genes and signaling pathways related to cisplatin-resistance in ovarian cancer cells A2780 based on GEO database [J]. *Chongqing Medicine*, 2020, 49(13): 2187-2192.
- [11] SANTIAGO-O'FARRILL J M, WEROHA S J, HOU Xiaonan, et al. Poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitors induce autophagy-mediated drug resistance in ovarian cancer cells, xenografts, and patient-derived xenograft models [J]. *Cancer*, 2020, 126(4): 894-907.
- [12] 付晓英, 李光, 靳延利. 骨髓中 CDKN1C 的表达在骨髓增生异常综合征和继发性急性髓系白血病患者中检测的临床意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(5): 36-40.  
FU Xiaoying, LI Guang, JIN Yanli. Clinical significance of expression of CDKN1C in bone marrow in patients with myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017, 32(5): 36-40.